

論文内容の要旨

論文提出者氏名 山北 俊介

論文題目 Dexmedetomidine prolongs levobupivacaine analgesia via inhibition of inflammation and p38 MAPK phosphorylation in rat dorsal root ganglion

論文内容の要旨

【背景】選択的 $\alpha 2$ アドレナリン受容体(AR)デクスメドミジン(DEX)は局所麻酔薬の作用時間を延長させるが、その機序は知られていない。我々は、ラット足底切開モデルを用いて、後根神経節 (DRG) におけるリン酸化 p38 mitogen-activated protein kinases (MAPK) の発現増加が組織損傷による一次知覚神経の感作と術後痛の増大を引き起こすことを報告した。今回、p38MAPK のリン酸化は炎症によって引き起こされる TNF- α や NGF によって制御されているが、DEX は抗炎症作用を有するため、局所麻酔薬への DEX 添加は TNF- α や NGF の合成を低下させることで p38 MAPK のリン酸化を抑制し、鎮痛効果を延長させるのではないかという仮説を立てた。この仮説を検証するため、我々はラット足底切開モデルに局所麻酔薬レボブピバカイン(LB)を用いた区域麻酔を行い、鎮痛効果、DRG における p38 MAPK リン酸化と末梢組織における炎症の程度を評価し、DEX 添加の有無による効果の違いを調査した。

【方法】雄性 Sprague-Dawley ラットを用い、足底を 1 cm 切開して足底筋を挫滅後に縫合する足底切開モデルを作成した。処置前に足関節周囲と足底に薬液を注入した。注入薬液によりラットを以下の 5 群にランダムに分けた；生理食塩水(S 群)、LB 2.5 mg(L 群)、DEX 4 μ g (D 群)、DEX 4 μ g 添加+LB 2.5 mg(LD 群)、DEX 4 μ g 腹腔投与+LB 2.5 mg (LDip 群)。von Frey による機械刺激と Radiant heat による熱刺激に対する逃避行動を観察し、痛覚閾値を決定した。別のラットからは深麻酔下に第 5 腰髄後根神経節(L5 DRG)を採取し、免疫組織化学法と免疫ブロッティングによってリン酸化 p38MAPK の発現を評価した。炎症反応の指標として、足底組織へのマクロファージの集積、NGF ならびに TNF- α 発現量を免疫組織化学法、real-time polymerase chain reaction (rt-PCR)、enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)を用いて評価した。

【結果】S 群及び D 群ではモデル作成直後から痛覚閾値は低下した。L 群ではモデル作成 2 時間、LD 群では 4 時間後まで痛覚閾値の低下は認められなかった。LDip 群では、モデル作

成 4 時間後の痛覚閾値は LD 群よりも低値を示した。モデル作成 2 時間後の各群の下肢運動能はすべて正常であった。モデル作成 4 時間後の DRG における免疫組織化学法と免疫ブロッティングによるリン酸化 p38MAPK 発現量は S 群において有意に増加し、L 群及び LD 群における発現は S 群よりも低値を示したが、抑制効果は LD 群でより強く認められた。DRG において、ELISA により測定された NGF 発現量は S 群に比べ L 群及び LD 群で低値を示し、TNF- α 発現量は S 群及び L 群に比べ LD 群で低値を示した。足底組織においては、rt-PCR で定量した NGF mRNA の発現量は naive に比べ S 群、L 群及び LD 群で有意に増加した一方で、TNF- α mRNA の発現量は S 群及び L 群に比べ LD 群で有意に低下した。足底組織における CD68 陽性マクロファージは S 群で集積が増加したが、LD 群では増加しなかった。

【考察】DEX の添加により局所麻酔薬の鎮痛効果は増大した。下肢の運動機能は正常であり、この効果は痛覚伝達の抑制によると考えられる。DEX の効果は局所投与でより強く、DEX は局所に作用して効果を発現すると考えられた。DRG における p38MAPK リン酸化は局所麻酔薬により抑制され、その効果は DEX 添加により増大した。p38MAPK 阻害薬は足底切開による痛覚過敏を抑制することが知られており、DEX による局所麻酔薬鎮痛効果の増強は p38MAPK リン酸化が予防された結果であると考えられた。

NGF と TNF- α は相加的に DRG における p38MAPK のリン酸化を増加させる。足底切開後の DRG における NGF 発現量は DEX の添加に関わらず局所麻酔薬により低下した。一方、TNF- α 発現量は局所麻酔薬単独では抑制されず、DEX 添加によって有意に抑制された。すなわち、局所麻酔単独では NGF だけが抑制される一方、DEX 添加局所麻酔では NGF と TNF- α の両者が抑制されることで、p38MAPK リン酸化がより強く抑制されたと考えられた。

DEX 添加局所麻酔薬は足底の創傷組織における活性化マクロファージの集積や TNF- α の発現を抑制した。このことから、DEX の抗炎症作用が TNF- α /p38MAPK 活性化を抑制し、局所麻酔薬の増強効果を発揮すると考えられた。

【結語】DEX は局所麻酔薬の鎮痛時間を延長し、局所投与でより強い。この効果は創傷組織の炎症ならびに TNF- α /p38MAPK シグナルを抑制することで生じる。DEX を局所麻酔薬に添加して使用することで一次知覚神経の p38 MAPK リン酸化を抑制し、術後痛の悪化を予防しうる。